



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/60, 47/14, 47/16, 47/24, 47/44</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/58651</p> <p>(43) 国際公開日 1998年12月30日 (30.12.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/02780</p> <p>(22) 国際出願日 1998年6月23日 (23.06.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/168522 1997年6月25日 (25.06.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝國製薬株式会社 (TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP] 〒769-2695 香川県大川郡大内町三本松567番地 Kagawa, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 溝渕憲子 (MIZOBUCHI, Noriko) [JP/JP] 〒769-2602 香川県大川郡大内町川東336番地1 Kagawa, (JP) 長谷川雄一 (HASEGAWA, Yuichi) [JP/JP] 〒675-0063 兵庫県加古川市加古川町平野24番地1 Hyogo, (JP) 川田光裕 (KAWADA, Mitsuhiro) [JP/JP] 〒769-2515 香川県大川郡大内町町田313番地22 Kagawa, (JP) 久一真一 (HISAICHI, Shin-ichi) [JP/JP] 〒761-0612 香川県木田郡三木町氷上2050番地20 Kagawa, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 青山 稔, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: STABLE ASPIRIN-CONTAINING PREPARATIONS FOR EXTERNAL USE</p> <p>(54) 発明の名称 安定なアスピリン含有外用製剤</p> <p>(57) Abstract Aspirin-containing preparations for external use having a long-lasting stability of aspirin and a high percutaneous absorbability thereof and being characterized by containing at least one component selected from among esters of organic C<sub>2-20</sub> acids, glycerol/fatty acid esters, silicone oils, hydrocarbon oils and crotamiton.</p>		

(57)要約

アスピリンの安定性が長期間保たれ、アスピリンの経皮吸収性が良好なアスピリン含有外用製剤であって、炭素数2ないし20からなる有機酸のエステル、グリセリンの脂肪酸エステル、シリコーン油、炭化水素油およびクロタミトンから選ばれる少なくとも1種を配合することを特徴とするアスピリン含有外用製剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	CW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア 共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CC	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボワール	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェッコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン				

## 明細書

### 安定なアスピリン含有外用製剤

#### 技術分野

本発明はアスピリンを安定に存在させることができる外用製剤に関する。更に詳しくは、安定化剤として、炭素数2ないし20からなる有機酸のエステル、グリセリンの脂肪酸エステル、シリコーン油、炭化水素油およびクロタミトンから選ばれる少なくとも1種をアスピリンと同時に配合させることにより、アスピリン含有外用製剤を長期間安定に保存する技術に関する。

#### 背景技術

アスピリンは、抗炎症性解熱鎮痛作用を持つ薬物として古くから賞用されており、一般的には経口製剤として錠剤、顆粒剤等の形で用いられている。しかし、アスピリンの持つ胃腸障害作用のため、近年アスピリンの外用製剤が検討され、その成果が、特開平3-72426、特開平6-72879、特開平6-183980、特表平9-503755等の開示されている。

これらの技術は、経皮吸収性に主眼がおかれ、アスピリンの安定性の考慮がなされていない例；短期間の安定性は確保されるものの長期保存においては必ずしも満足できるものではない例；一度で使い切れる貼付剤特有の方法であり、数回以上の開閉操作を行うような包装形態をもつ製剤、例えばクリーム剤、液剤等においては応用することがきわめて困難である例

；軟膏剤のような形態の製剤に応用すると、結晶が存在するため使用感が極めて悪く、ざらつき等による刺激があり、熱傷等の皮膚損傷部位への適用には問題がある例；などであり、なお改善すべき点がある。

更には、特開平 8-104624、特開平 8-104625、特開平 8-113531 においてアスピリンを含有する貼付剤の技術が開示されているが、アスピリンをその製剤中で長期間安定に存在させる技術については開示されていない。外用製剤以外の製剤において、アスピリンの安定化方法を開示した文献としては、特開昭 56-32425、特開昭 62-89619、特開平 4-346930 等がある。

これらの文献においては、アスピリンが、水分のわずかな量の存在下でも容易に加水分解を起こし、かつ、添加物の種類によってはその加水分解が促進されるため、添加物との接触を避けるための保護層として、しょ糖よりなる保護層を用いたり、結合剤の水分を極力除いたものを用い、水素化油の潤滑剤を添加する技術が開示されているが、このような技術を外用製剤へ応用することはきわめて困難である。例えば軟膏製剤においてアスピリンと基剤成分との間に保護層を設けることなどは非常に困難である。

このように、アスピリンの外用製剤においてアスピリンの安定性を確保するために、製剤中の水分を極力排除し、保存時の工夫により水分を極力排除した包装容器中に保存するなどの工夫は見られるが、外用製剤全般に適用可能で、しかも満足し得る安定性を確保する技術については、未だ開示されていないのが実状である。

#### 発明の開示

本発明は上記問題点に鑑みてなされたものであり、安定性に優れ、アスピリンの経皮吸収性が良好であり、長期間保存に耐え得るアスピリン外用

製剤を提供することを目的とするものである。

すなわち、炭素数2ないし20からなる有機酸のエステル、グリセリンの脂肪酸エステル、シリコーン油、炭化水素油およびクロタミトンから選ばれる少なくとも1種をアスピリンと同時に配合することにより、上記問題を解決することを見だし、本発明を完成したものである。

本発明の外用製剤の主薬たるアスピリンの含有量は、製剤全重量に対して0.001重量%ないしは30重量%であり、好ましくは0.01重量%ないしは20重量%、より好ましくは0.05重量%ないしは15重量%である。アスピリン含有量が30重量%以上では、安定化剤によるアスピリンの安定化作用の低下を招き、アスピリンの加水分解が起こるため好ましくない。また、含有量が0.001%未満では、アスピリンのもつ薬効薬理作用が十分発揮されないため、好ましくない。

本発明に用いられる安定化剤(以下単に安定化剤と記す。)は、同時にアスピリンを溶解する作用ももつものを選び、具体的には炭素数2ないし20からなる有機酸のエステル、グリセリンの脂肪酸エステル、シリコーン油、炭化水素油、クロタミトンが用いられ、通常これらの群から選ばれる1種あるいは2種以上を混合したものが用いられる。

安定化剤として用いられる炭素数が2ないし20である有機酸エステルのその有機酸としては、ミリスチン酸、ラウリン酸、オレイン酸、セバシン酸、パルミチン酸、カプリル酸、イソオクタン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、酢酸、プロピオン酸、イソパルミチン酸、ウンデシル酸、リノール酸、リノレン酸、アジピン酸、サリチル酸、安息香酸、酪酸、カプロン酸、エイコサン酸等があげられ、好ましくは、ミスチリン酸、オレイン酸、セバシン酸、パルミチン酸、イソオクタン酸、イソステアリン酸、アジピン酸があげられ、更に好ましくは、ミスチリン酸、オレイン酸、セ

バシン酸、アジピン酸があげられる。これらの有機酸のエステル類としては、例えば、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、ヘキシルエステル、オクチルエステル、デシルエステル、セチルエステル、イソセチルエステル、ステアリルエステル、イソステアリルエステル、オレイルエステル等の脂肪族1価アルコールとのエステルがあげられる。

グリセリンの脂肪酸エステルとしては、大豆油、アーモンド油、ゴマ油、オリーブ油、ツバキ油、トウモロコシ油、ヤシ油等の植物油類、鯨油、豚脂、牛脂、肝油等の動物油類、トリアセチン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トリイソオクタン酸グリセリン等があげられ、好ましくは、大豆油、ゴマ油、アーモンド油、トリアセチン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、トリイソオクタン酸グリセリンがあげられ、更に好ましくは、大豆油、アーモンド油、中鎖脂肪酸トリグリセリドがあげられる。

炭化水素油としては、流動パラフィン、スクワラン、スクワレン等があげられ、好ましくは、流動パラフィン、スクワランがあげられる。

安定化剤は、アスピリンを安定化すると同時に、アスピリンを溶解することで、外用製剤に配合した場合に、アスピリンの皮膚からの吸収を促進する効果も併せもち、非常に好都合である。安定化剤の配合量は、アスピリン1重量に対して0.1倍ないし20倍重量を用いることが好ましく、より好ましくは0.5倍ないし15倍重量である。使用量が0.1倍未満では、アスピリンを十分に溶解することができず、結果的に経皮吸収促進作用が損なわれるため、好ましくない。また、20倍以上では、皮膚に対する刺激性等が発生するため、好ましくない。また、製剤全重量に対する配合量は、作製する製剤の剤型にもよるが、0.01～50重量%であることが好ましい。50重量%を越える場合には、例えばテープ剤の場合に

は、製剤の保形性を保つことが困難になり、パップ剤やクリーム剤の場合には、親水性成分との分離が発生する等の製剤上の問題や、更には上述した皮膚刺激の発生の問題があるため、好ましくない。0.01重量%未満の場合には、特に水分を添加した製剤において、アスピリンの安定性を保つことが困難となり、好ましくない。

本発明のアスピリン含有外用製剤は、アスピリンの製剤中での加水分解の発生を極力押さえるために、水分の含有量については細心の注意を払うべきである。具体的には、水分を全く添加しないか、あるいは添加した場合においても、製剤の全重量に対して10重量%以下にすることが好ましく、より好ましくは5重量%以下である。この範囲であれば、安定化剤によるアスピリンの安定化作用が発揮され、アスピリンの加水分解を防止することが可能である。水分添加量が10重量%を越える場合には、上記安定化剤のアスピリン安定化作用を十分発揮させることができず、アスピリンの加水分解が加速されるため、好ましくない。本発明のアスピリン含有外用製剤の剤型は、通常外用剤として選択される剤型であれば特に限定されず、例えば、パップ剤、テープ剤、軟膏剤、クリーム剤、外用散剤等があげられる。

本発明のアスピリン含有外用製剤に用いられる安定化剤以外の他の配合成分としては、通常の外用製剤に用いられる配合成分が使用可能である。しかしアスピリンの安定性を阻害する物質の使用は、極力避けるか或は配合量を少なくすることが望ましい。

パップ剤の場合には、例えばポリアクリル酸、ポリアクリル酸共重合体等の粘着付与剤を4～20重量%、硫酸アルミニウム、硫酸カリウムアルミニウム、塩化アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアセテート等の架橋剤を1～5重量%、ポリアクリ

ル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム等の増粘剤を1～15重量%、グリセリン、ポリエチレングリコール(マクロゴール)、プロピレングリコール、1, 3-ブタンジオール等の多価アルコールを30～80重量%使用した膏体中に、アスピリンおよび安定化剤を加えて、パップ剤を作製することができる。また、膏体中にポリオキシエチレン誘導体等の界面活性剤、1-メントール等の香料、パラヒドロキシ安息香酸エステル等の防腐剤、少量の精製水等を配合することもできる。

また、テープ剤の場合には、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体やアクリル樹脂等の粘着剤を20～40重量%、脂環飽和炭化水素樹脂や水添ロジン等の粘着力付与樹脂を25～45重量%、液状ゴム等の軟化剤を5～30重量%、ジブチルヒドロキシトルエン等の酸化防止剤を1～5重量%使用した膏体中に、アスピリンと安定化剤を加えてテープ剤を作製することができる。また、ポリアクリル酸ナトリウムやポリビニルアルコールのような含水可能な高分子を0.1～5重量%と少量の水を膏体中に加えて含水テープ剤となすこともできる。更に、プロピレングリコール等の多価アルコール、オレイン酸等の吸収促進剤、ポリオキシエチレン誘導体等の界面活性剤を配合することもできる。

軟膏剤、クリーム剤の場合には、白色ワセリン、黄色ワセリン、ラノリン、サラシミツロウ、セタノール、ステアリルアルコール、硬化油、ゲル化炭化水素、ポリエチレングリコール等の基剤30～99.8重量%にアスピリンおよび安定化剤を加えて軟膏製剤を作製することができるが、更にセスキオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリン、ポリソルベート80等の界面活性剤0.1～7重量%および少量の水を加えてクリーム剤を作製するもできる。これらの製剤には、トコフェロール誘導体等



の酸化防止剤、パラヒドロキシ安息香酸エステル等の防腐剤を配合することもできる。

外用散剤の場合には、バレイショデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、タルク、酸化亜鉛等の賦形剤を50～99.8重量%使用し、アスピリンと安定化剤とを加えて外用散剤を作製することができる。

本発明のアスピリン含有外用製剤は、通常の外用製剤の作製法に従い作製される。例えば、軟膏剤の場合には、基剤成分および安定化剤を加温溶解して均一に攪拌し、所望により酸化防止剤、防腐剤、界面活性剤、精製水等の添加物を加え、更に攪拌下アスピリンの微粉末を投入混和し、軟膏製剤となす。また、パップ剤の場合には、ポリアクリル酸等の粘着付与剤および増粘剤をグリセリン等の多価アルコールに加熱溶解し、冷却後アスピリン、安定化剤および他の添加物を加えて均一に混和し、次いで架橋剤を加えて粘着性ゲル基剤を作製し、このゲル基剤を不織布等の適当な支持体に塗布し、所望の大きさに裁断してパップ剤となす。テープ剤の場合には、アクリル樹脂等の粘着剤、水添ロジン等の粘着力付与樹脂、液状ゴム等の軟化剤および所望により酸化防止剤を加熱混合攪拌し、別にアスピリンと安定化剤とを混合したものを用意してこれを先ほどの混練物に投入、練合し、この混合物を剥離紙上に展延し、乾燥した後、ポリウレタンフィルム、ポリエチレンフィルム、塩化ビニルフィルム、織布、不織布等の柔軟な支持体と張り合わせ、所望の大きさに裁断してテープ剤となす。

#### 図面の簡単な説明

図1は、アスピリン含有軟膏製剤のラット皮膚欠損症に対する作用を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施例を示し、更に具体的に説明する。但し、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1 ～ 7 (軟膏剤)

表 1 に示す処方に従って、白色ワセリンまたはゲル化炭化水素と安定化剤を水浴上で加温して溶かし、これにアスピリンを加えて攪拌して十分に分散させた後、更に攪拌しながら冷却して軟膏製剤を得た。この工程は、真空乳化機(特殊機化工業製、T. K. R O B O M I X E R)、擂潰機、プラネタリーミキサー等を用いた。

表1 アスピリン軟膏製剤処方

実施例	1	2	3	4	5	6	7
配合成分	配 合 割 合 (重量%)						
白色ワセリン	97	94	98.4				50
ゲル化炭化水素				94.5	96	60	49.8
アスピリン	0.5	5	0.1	0.5	0.5	15	0.01
ミリスチン酸イソプロピル				2.5	1	25	
スクワラン			1.5				
ゴマ油	2.5						
シリコーン油		1					
クロタミトン				2.5	2.5		0.19

## 実施例8～14(クリーム製剤)

表2に示す処方に従って、白色ワセリンまたは黄色ワセリンまたはゲル化炭化水素と、安定化剤を水浴上で加温して溶かし、これにアスピリンを加えて攪拌して十分に分散させた。別途精製水に界面活性剤を加えて十分に攪拌し、これを前記アスピリン含有油性成分中に加えて攪拌し、冷却してクリーム製剤を得た。この工程は、真空乳化機(特殊機化工業製、T. K. ROBO MIXER)を用いた。

表2 アスピリンクリーム製剤処方

実施例	8	9	10	11	12	13	14
配合成分	配 合 割 合 (重量%)						
ゲル化炭化水素		59					
白色ワセリン	85		30	40	35	97.45	45
黄色ワセリン			24				
セタノール							10
アスピリン	0.5	5	2	5	5	0.5	5
ミリスチン酸イソプロピル	10	30					
トリイソオクタン酸グリセリン			40	45	45	0.05	30
ポリソルベート80	0.5	1					
モノステアリン酸グリセリン			2	5	5	1	
セスキオレイン酸ソルビタン							5
精製水	4	5	2	5	10	1	5

## 実施例15～20(テープ製剤)

表3に示す処方に従って、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体、脂環族飽和炭化水素樹脂、液状ゴム(ポリブテン、ポリイソプレングム)、酸化防止剤(ジブチルヒドロキシトルエン)、流動パラフィンを加温したニーダーに投入し、加熱攪拌溶融した。別に、アスピリン、ミリスチン酸イソプロピル、水添ロジングリセリンエステルを混合攪拌し、先の混合物に加えて、更に十分攪拌練合した。実施例15～18では、この後こうして得られた粘着剤膏体を適当な支持体上に塗工し、所望の大きさに裁断してアスピリン含有テープ剤を得た。実施例19、20では、別途

精製水を加温し、ポリアクリル酸ナトリウムを加えて攪拌溶解した。この水溶液を先の油性粘着剤膏体に加えて攪拌し、均質化した後適当な支持体上に塗工し、所望の大きさに裁断してアスピリン含有テープ製剤を得た。

表3 アスピリンテープ製剤処方

実施例	15	16	17	18	19	20
配合成分	配 合 割 合 (重量%)					
アスピリン	2.5	10	15	5	5	5
スチレン-イソプレン-スチレン ブロック共重合体	30	30	25	35	25	30
水添ロジングリセリンエステル		40	40	40		
ポリブテン		9		5		
ポリイソブレンゴム	10		10			
ジブチルヒドロキシルエソ	1	1	1	1		
流動パラフィン	10				15	20
ミリスチン酸イソブチル	5	10	9	14	10	15
脂環族 飽和炭化水素樹脂	41.5				38.5	27.5
ポリアクリル酸ナトリウム						0.5
ポリビニルアルコール					1.5	
精製水					5	2

### 実施例 21～27 (パップ製剤)

ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドンをグリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール200、マクロゴール400、1, 3-ブタンジオールに分散した後加温して溶解した。別にアスピリンをミリスチン酸イソプロピル、クロタミトン、ひまし油に分散溶解し、前記基剤溶液に加え練合し、更にメタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポリソルベート80を加えて練合し、不織布等適当な支持体に展延し、アスピリン含有パップ製剤を得た。

表4 アスピリンパップ製剤処方

実施例	21	22	23	24	25	26	27
配合成分	配 合 割 合 (重量%)						
アスピリン	5	1	10	0.5	0.1	25	5
ミリスチン酸イソプロピル	10	4	10	4.5	0.4		5
クロタミトン		5	5	5	0.5	5	
ポリアクリル酸	15	15	5	10	9	10	10
グリセリン	20	20	13	40	10	12	33
プロピレングリコール	30	30	20		20		
マクロゴール200		5		25	20		
マクロゴール400	10	10		10		10	25
1,3-ブタンジオール			10		27.5	15	
メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	3	3	2	1	2	3	2
ポリビニルピロリドン	5	5	10	3	10	5	5
ひまし油			10				10
ポリソルベート80	2	2	5	1	0.5	5	5

## 実施例28～32(外用散剤)

バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、タルク、酸化亜鉛に、アスピリンとミリスチン酸イソプロピル、大豆油、流動パラフィンとをよく混和したものを加えて混合し、均一にしてアスピリン含有外用散剤を得た。

表5 アスピリン外用散剤処方

実施例	28	29	30	31	32
配合成分	配 合 割 合 (重量%)				
アスピリン	5	20	0.5	0.5	25
ミリスチン酸イソプロピル	5		2.5		5
大豆油		10			5
流動パラフィン				4.5	5
バレシヨテンブソ	30			25	30
トウモロコシデンブソ	20	30	47		
タルク	40	40		50	30
酸化亜鉛			50	20	

## 比較例 1

下記に示す処方に従って、白色ワセリンおよびイソステアリン酸を水浴上で加温して溶かし、かき混ぜ、これにアスピリンを加えて攪拌して十分に分散させた後、更に攪拌しながら冷却して軟膏製剤を得た。この工程は、真空乳化機(特殊機化工業製、T. K. R O B O M I X E R)を用いた。

アスピリン	0.5 g
白色ワセリン	97.0 g
イソステアリン酸	2.5 g

## 比較例 2

比較例 1 に準じてイソステアリン酸をオレイルアルコールに変更して軟



膏製剤を作製した。

#### 比較例 3

比較例 1 に準じてイソステアリン酸をベンジルアルコールに変更して軟膏製剤を作製した。

#### 比較例 4

下記に示す処方に従って、アスピリンを少量のエタノールに溶解した後、溶媒を揮散して微粉末とし、これにポリソルベート 80 およびゲル化炭化水素を加えて均一に混和し、軟膏製剤を得た。

アスピリン	0.5 g
ゲル化炭化水素(医薬品添加物規格)	94.5 g
ポリソルベート 80	5.0 g

#### 比較例 5

下記に示す処方に従って、アスピリン、ゲル化炭化水素およびカルナバロウを均一に混和し、軟膏製剤を得た。

アスピリン	0.5 g
ゲル化炭化水素(医薬品添加物規格)	98.5 g
カルナバロウ	1.0 g

#### 実験例 1

表 6～8 に示す処方例 1～42 に基づいて作製した本発明の軟膏製剤および比較例 1～4 で作製した軟膏製剤につき、40℃75%RH および 50℃の各保存条件下における保存安定性につき検討した。各保存条件下で

1ヶ月および2ヶ月保存した後にサンプリングし、残存するアスピリン含有量を測定し、初期含有量に対する残存率を求めた。結果を表9～10に示す。

表9～10より、比較例製剤においては、40℃で2ヶ月保存時に最小でも約20%のアスピリンが分解し、50℃保存ではほとんどの例で残存率0%となることに比べて、安定化剤を添加した処方例(本発明製剤)では、40℃2ヶ月保存後でも最小で93%、50℃2ヶ月でも70%程度の残存率を示しており、比較例と比べて良好なアスピリンの安定性を示していることがわかる。

#### 実験例2

実施例14のクリーム製剤、実施例16および18のテープ製剤、実施例29の外用散剤について、40℃75%RHの保存条件下、実施例1と同様に保存安定性試験を行い、アスピリンの含有率を求めた。

結果を表11に示す。

#### 実験例3

表6～8に示す処方例18、20、25、27、28、30、32、33、34、35、36、37、39、40および41に基づき作製した本発明の軟膏製剤と、比較例4および5で作製した軟膏製剤を用い、インビトロにおける皮膚透過性試験を実施した。ウィスター系ラット(6週令)の腹部皮膚を摘出し、皮下脂肪を除去した後、フランチ型拡散セル(レシーバー側セル容積10立方センチメートル、有効拡散表面積2.27平方センチメートル)に固定し、レシーバー側にpH7.2のリン酸緩衝液を満たし、摘出皮膚の真皮側に軟膏製剤100mgを塗布した。塗布後4、

8 および 24 時間経過時に、レシーバー液を採取し、液中に含まれるアスピリンおよびサリチル酸量を測定し、サリチル酸量は、アスピリンに換算した後アスピリン量と合計し、皮膚を透過したアスピリン量を、100mg の軟膏製剤に含まれるアスピリン量で除算した後 100 倍し、アスピリン透過率とした。結果を表 12 に示す。

表 12 より、比較例製剤では 24 時間後の皮膚透過率が最大 20 % 程度であるが、安定化剤を使用した本発明製剤では、最小でも 20 % 以上、良好なものでは 70 % 以上の透過率を示しており、比較例と比べて皮膚透過性が良好であることがわかる。

#### 実験例 4

ラット欠損傷モデルに対するアスピリン含有軟膏製剤の作用を検討した。

体重 400 g ～ 450 g のウィスター系ラットを 1 群 6 匹で本試験に用いた。ラット背部を除毛後消毒用イソジン<sup>®</sup>で消毒し、エーテル麻酔下ラット背部皮膚を内径 12 mm の円形ポンチで打ち抜き、正中線に対称に 2 カ所の創傷を作成した。創傷作成 1 日後より処方例 1、18、30、31、32 および 40 に基づき作成した本発明の軟膏製剤を、0.2 g / 創傷部位の投与量で 1 日 1 回 14 日間投与した。コントロールは無処置とした。効果判定は創傷部の長短径を測定して面積を求め、創傷部位の面積変化を下記式により算出して面積変化曲線を作成し、この面積変化曲線の曲線下面積を算出し指標(治療係数)とした。結果を図 1 に示す。

図 1 に示すとおり、安定化剤を使用し製剤(本発明製剤)は、ラット皮膚欠損症に対して治癒を促進する効果があることわかる。

$$\text{面積変化} = [\text{観測日創傷長径} \times \text{短径}] / [\text{創傷作成後 1 日目長径} \times \text{短径}] \\ \times 100$$

表6 アスピリン軟膏製剤処方

処方例No.	1	2	3	4	5	6	7
配合成分	配 合 割 合 (重量%)						
白色ワセリン	97	97	97	97	97	97	97
アスピリン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
セバシン酸ジエチル	2.5						
ミリスチン酸ミリスチル		2.5					
パルミチン酸セチル			2.5				
ミリスチン酸イソプロピル				2.5			
トリイソオクタン酸グリセリン					2.5		
パルミチン酸イソステアeryl						2.5	
オレイン酸オレイル							2.5

処方例No.	8	9	10	11	12	13	14
配合成分	配 合 割 合 (重量%)						
白色ワセリン	97	97	97	97	97	97	97
アスピリン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
イソオクタン酸セチル	2.5						
イソステアリン酸イソセチル		2.5					
パルミチン酸イソプロピル			2.5				
ミリスチン酸オクチルドデシル				2.5			
スクワラン					2.5		
大豆油						2.5	
ゴマ油							2.5

表7 アスピリン軟膏製剤処方(続き)

処方例No.	15	16	17	18	19	20	21
配合成分	配 合 割 合 (重量%)						
白色ワセリン	97	97	97	97	97	97	97
アスピリン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
スイートアーモンド油	2.5						
シリコーン油		2.5					
流動パラフィン			2.5				
クロタミトン				2.5			
中鎖脂肪酸トリグリセリド					2.5		
アジピン酸ジイソブチル						2.5	
トリアセチン							2.5

処方例No.	22	23	24	25	26	27	28
配合成分	配 合 割 合 (重量%)						
白色ワセリン	97	97	97				
ゲル化炭化水素				98.5	98	97.5	97
アスピリン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
セバシン酸ジイソブチル	2.5						
酢酸n-ブチル		2.5					
ラウリル酸ヘキシル			2.5				
クロタミトン				1	1.5	2.0	2.5

表8 アスピリン軟膏製剤処方(続き)

処方例No.	29	30	31	32	33	34	35
配合成分	配 合 割 合 (重量%)						
ゲル化炭化水素	97	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5
アスピリン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ミリスチン酸イソプロピル	2.5						
クロタミトン		5					
ミリスチン酸イソプロピル			5				
オレイン酸オレイル				5			
セバシン酸ジイソプロピル					5		
アジピン酸ジイソプロピル						5	
中鎖脂肪酸トリグリセリド							5

処方例No.	36	37	38	39	40	41	42
配合成分	配 合 割 合 (重量%)						
ゲル化炭化水素	94.5	94.5	94.5	94.5	94.5	96	94.5
アスピリン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ミリスチン酸オクチルドデシル	5						
ゴマ油		5					
大豆油			5				
スクワラン				5			
トリイオクタン酸グリセリン					5		
ミリスチン酸イソプロピル						1	2.5
クロタミトン						2.5	2.5

表9 アスピリン軟膏製剤安定性試験結果

	4 0℃ 7 5 % R H			5 0℃ 7 5 % R H		
	残 存 率 (%)					
	初期	1 ヶ月	2 ヶ月	初期	1 ヶ月	2 ヶ月
例 1 (処方例)	100	96. 0	93. 8	100	90. 7	81. 9
例 2	100	99. 6	99. 3	100	98. 4	97. 6
例 3	100	98. 4	97. 5	100	95. 6	93. 3
例 4	100	98. 5	96. 4	100	95. 6	86. 1
例 5	100	99. 0	98. 9	100	97. 5	95. 6
例 6	100	98. 3	94. 0	100	95. 3	89. 8
例 7	100	98. 6	98. 0	100	94. 6	81. 0
例 8	100	99. 8	99. 6	100	97. 5	96. 4
例 9	100	99. 0	98. 6	100	96. 3	92. 5
例10	100	99. 2	98. 8	100	94. 9	91. 9
例11	100	98. 6	97. 9	100	93. 4	91. 0
例12	100	99. 5	99. 3	100	98. 0	96. 2
例13	100	99. 6	98. 2	100	96. 2	92. 3
例14	100	99. 8	98. 6	100	98. 5	97. 5
例15	100	98. 5	96. 7	100	96. 0	90. 0
例16	100	99. 5	99. 0	100	99. 1	97. 7
例17	100	99. 1	99. 0	100	98. 3	96. 8
例18	100	97. 5	94. 8	100	88. 1	80. 7
例19	100	99. 7	99. 4	100	98. 3	97. 2
例20	100	99. 6	99. 6	100	96. 7	95. 1
例21	100	93. 5	88. 9	100	88. 3	71. 6
例22	100	99. 4	98. 5	100	98. 0	95. 6
例23	100	99. 5	98. 7	100	96. 8	95. 1
例24	100	99. 0	97. 3	100	95. 8	93. 3

表 10 アスピリン軟膏製剤安定性試験結果(続き)

例25	100	98.1	97.4	100	90.1	89.0
例26	100	97.1	93.4	100	96.5	89.9
例27	100	96.3	93.9	100	84.4	78.3
例28	100	97.4	95.9	100	94.4	84.6
例29	100	99.2	99.2	100	98.8	96.6
例30	100	94.6	90.0	100	88.5	79.1
例31	100	98.7	95.9	100	95.4	93.6
例32	100	98.7	97.0	100	96.1	94.9
例33	100	97.9	96.8	100	93.5	90.7
例34	100	99.3	98.8	100	94.5	89.3
例35	100	100.0	99.8	100	96.5	94.8
例36	100	99.9	97.0	100	96.6	93.9
例37	100	98.4	97.9	100	96.1	94.2
例38	100	99.0	97.6	100	94.7	93.1
例39	100	99.0	98.2	100	97.2	95.6
例40	100	99.2	98.2	100	96.7	94.5
例41	100	97.7	96.6	100	90.8	86.5
例42	100	96.3	93.8	100	87.2	82.7
比較例 1	100	84.9	80.8	100	80.7	54.7
比較例 2	100	66.1	46.0	100	1.1	0
比較例 3	100	61.4	28.5	100	2.8	0
比較例 4	100	20.4	11.4	100	0	0



表 1 1 アスピリン製剤の安定性試験結果

	残存率(%)		
	初期	1ヶ月	2ヶ月
実施例14(クリーム製剤)	100	89.6	74.7
実施例16(テープ製剤)	100	94.3	90.2
実施例18(テープ製剤)	100	89.3	79.3
実施例29(外用散剤)	100	96.6	90.1

表 1 2 アスピリン皮膚透過率測定結果

	4 時間後	8 時間後	2 4 時間後
	透 過 率 (%)		
処方例 1 8	5. 8	1 2. 2	2 4. 7
処方例 2 0	0. 7	6. 6	2 3. 4
処方例 2 5	7. 9	1 4. 9	3 3. 4
処方例 2 7	1 0. 7	2 0. 4	4 2. 8
処方例 2 8	1 4. 5	2 6. 7	5 3. 6
処方例 3 0	4. 7	1 1. 6	3 6. 4
処方例 3 2	7. 8	1 3. 4	4 4. 9
処方例 3 3	7. 7	1 5. 8	4 7. 3
処方例 3 4	3. 8	1 0. 9	3 4. 6
処方例 3 5	5. 2	6. 3	2 8. 4
処方例 3 6	3. 9	1 5. 4	3 7. 6
処方例 3 7	2. 5	5. 9	2 4. 0
処方例 3 9	3. 6	9. 4	3 0. 0
処方例 4 0	1 6. 7	3 0. 9	7 0. 8
処方例 4 1	1 6. 9	2 7. 5	5 9. 5
比較例 4	1. 3	4. 5	1 9. 3
比較例 5	0. 7	3. 1	1 1. 8

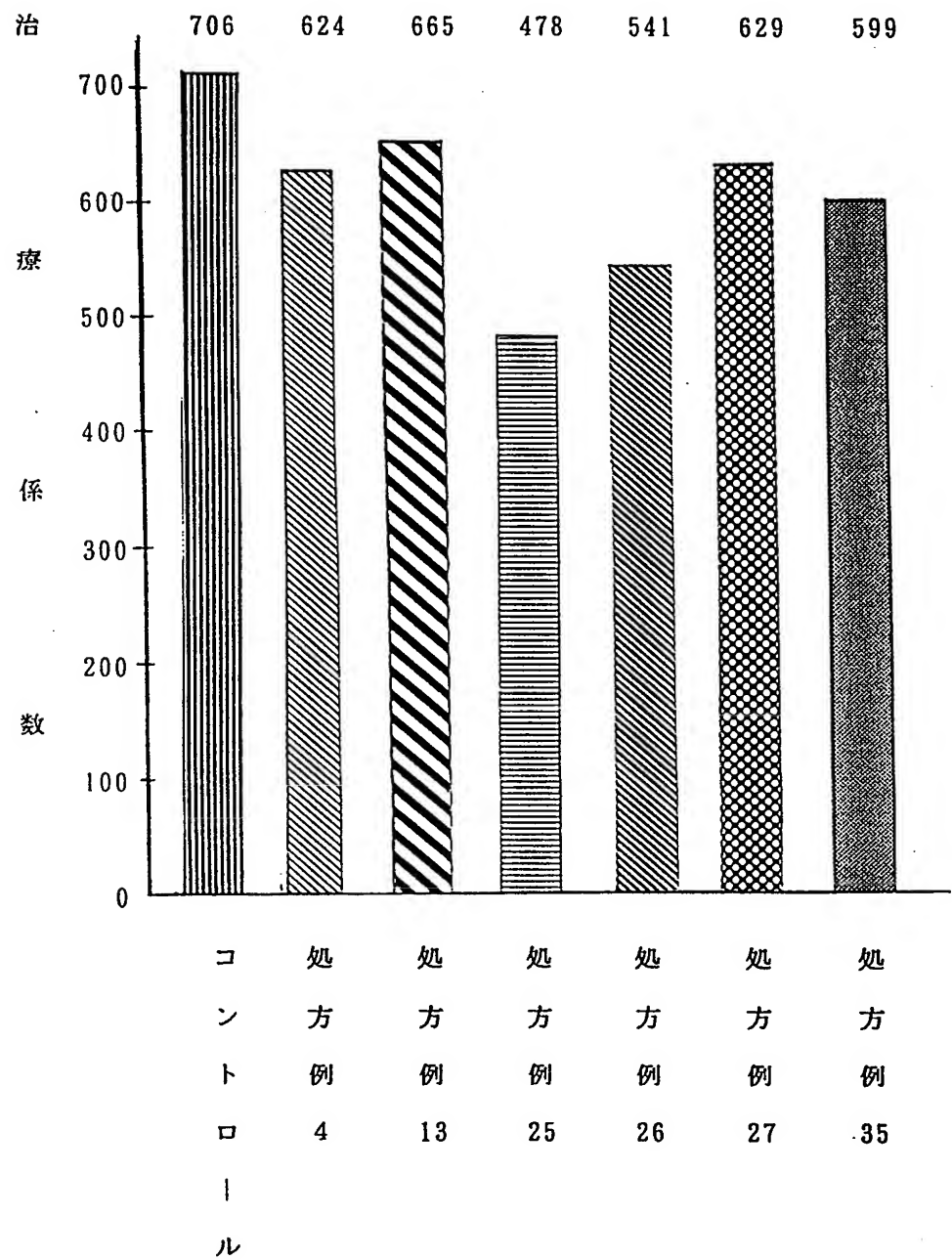
#### 産業上の利用可能性

本発明の安定なアスピリン含有外用製剤は、アスピリンの当該製剤中での安定性が長期間保たれ、アスピリンの経皮吸収性が良好である。

## 請求の範囲

1. 炭素数2ないし20からなる有機酸のエステル、グリセリンの脂肪酸エステル、シリコーン油、炭化水素油およびクロタミトンから選ばれる少なくとも1種を配合してなる安定なアスピリン含有外用製剤。
2. 有機酸のエステルが、ミリスチン酸、ラウリン酸、オレイン酸、セバシン酸、パルミチン酸、イソオクタン酸、イソステアリン酸、酢酸またはアジピン酸のエステルである、請求項第1項記載の安定なアスピリン含有外用製剤。
3. 有機酸のエステルが、ミリスチン酸、オレイン酸、セバシン酸、パルミチン酸、イソオクタン酸、イソステアリン酸またはアジピン酸のエステルである、請求項第1項記載の安定なアスピリン含有外用製剤。
4. 有機酸のエステルが、ミリスチン酸、オレイン酸、セバシン酸またはアジピン酸のエステルである、請求項第1項記載の安定なアスピリン含有外用製剤。
5. グリセリンの脂肪酸エステルが、大豆油、ゴマ油、アーモンド油、トリアセチン、中鎖脂肪酸トリグリセリドまたはトリイソオクタン酸グリセリンである、請求項第1項記載の安定なアスピリン含有外用製剤。
6. グリセリンの脂肪酸エステルが、大豆油、アーモンド油、中鎖脂肪酸トリグリセリドである、請求項第1項記載の安定なアスピリン含有外用製剤。
7. 炭化水素油が、流動パラフィンまたはスクワランである、請求項第1項記載のアスピリン含有外用製剤。

図 1



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02780

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> A61K31/60, A61K47/14, A61K47/16, A61K47/24, A61K47/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> A61K31/60, A61K47/14, A61K47/16, A61K47/24, A61K47/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 3-72426, A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.), 27 March, 1991 (27. 03. 91), Claims ; page 2, upper right column, line 4 to lower left column, line 16 ; Examples (Family: none)	1-7
X	JP, 5-246892, A (Pola Chemical Industries Inc., Toko Yakuhin Kogyo Co., Ltd.), 24 September, 1993 (24. 09. 93), Claims ; page 3, left column, lines 21 to 31 (Family: none)	1-7
X	JP, 8-208487, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 13 August, 1996 (13. 08. 96), Claims ; page 3, left column, lines 10 to 36 ; Examples (Family: none)	1-7
X	Masatoshi Tsuchiya, "Preparation of Stable Hydrophilic Aspirin Ointment (in Japanese)", Journal of the Nippon Hospital Pharmacists Association, Vol. 20, No. 6 (1994), p.502-508	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means

"P" document published prior to the international filing date but later than  
the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority  
date and not in conflict with the application but cited to understand  
the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive step  
when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such combination  
being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

 Date of the actual completion of the international search  
31 August, 1998 (31. 08. 98)

 Date of mailing of the international search report  
8 September, 1998 (08. 09. 98)

 Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP98/02780

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 53-101539, A (The Procter & Gamble Co.), 5 September, 1978 (05. 09. 78), Page 5, upper right column, line 15 to page 7, lower left column, line 4 & GB, 1594628, A & DE, 2755224, A	1-7
Y	JP, 5-229949, A (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), 7 September, 1993 (07. 09. 93), Claims ; page 2, left column, line 42 to right column, line 4 ; Examples (Family: none)	1
PX	JP, 10-45599, A (Luitpold Pharma GmbH.), 17 February, 1998 (17. 02. 98), Claims ; Examples & EP, 803254, A1	1-4

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>9</sup> A61K31/60, A61K47/14, A61K47/16, A61K47/24, A61K47/44

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>9</sup> A61K31/60, A61K47/14, A61K47/16, A61K47/24, A61K47/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 3-72426, A (帝國製薬株式会社), 27. 3月. 1991 (27. 03. 91), 特許請求の範囲, 第2頁右上欄第 4行~左下欄第16行及び実施例 (ファミリーなし)	1-7
X	J P, 5-246892, A (ポラ化成工業株式会社, 東光薬品 工業株式会社), 24. 9月. 1993 (24. 09. 93), 特許請求の範囲及び第3頁左欄第20~31行 (ファミリーなし)	1-7
X	J P, 8-208487, A (積水化学工業株式会社), 13. 8月. 1996 (13. 08. 96), 特許請求の範囲, 第3頁左 欄第10~36行及び実施例 (ファミリーなし)	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 08. 98

国際調査報告の発送日

08.09.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ



4 C 9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	土屋雅勇, 「安定な親水性アスピリン軟膏の調整」, 病院薬学, Vol. 20, No. 6 (1994), p. 502-508	1 - 7
Y	J P, 53-101539, A (ザ・プロクター・エンド・ギャンブル・カンパニー), 5. 9月. 1978 (05. 09. 78), 第5頁右上欄第15行~第7頁左下欄第4行 & G B, 1594628, A & D E, 2755224, A	1 - 7
Y	J P, 5-229949, A (ゼリア新薬工業株式会社), 7. 9月. 1993 (07. 09. 93), 特許請求の範囲, 第2頁左欄第42行~右欄第4行及び実施例 (ファミリーなし)	1
P X	J P, 10-45599, A (ルイトポルト・ファルマ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング), 17. 2月. 1998 (17. 02. 98), 特許請求の範囲及び実施例 & E P, 803254, A 1	1 - 4